

# 血管障害性ニューロパシー実験モデルの作製 : 糖尿病性神経障害モデルとしての有用性

著者	久永 卓
発行年	1992-03-23
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/1886">http://hdl.handle.net/10422/1886</a>

氏名・(本籍)	久 永 卓 (鹿児島県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士 第114号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成4年3月23日
学位論文題目	血管障害性ニューロパシー実験モデルの作製：糖尿病性神経障害モデルとしての有用性

審 査 委 員	主査	教授	挾 間 章 忠
	副査	教授	横 田 敏 勝
	副査	教授	繁 田 幸 男

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

近年、糖尿病性神経障害（以下 DN）の成因として血管障害が重要視されており、特に神経病変の進展に種々の血管障害性因子が関与していることは疑いない。しかし病変進展機序の詳細は明らかでなく、この点を明確にするためには動物モデルによる検討が不可欠である。従来の DN 動物モデルは代謝異常の点からはヒト DN に類似しているが神経組織病理、特に神経血管病理の点においては類似性に乏しく、DN の成因を血管障害に求める見地からは実験モデルとして不適当と思われる。そこで本研究は DN 類似の栄養血管病変を伴う末梢神経障害モデルを作製し、血管病変と神経線維病変との関連性を検討することで、ヒト DN における血管障害性因子の関与を明らかにすることを目的とした。

### 〔方 法〕

11 週齢雄 SD ラットを麻酔後、大腿動脈の一侧よりラウリン酸ナトリウム塩（以下 LA）0.3 mg の生食溶解液 0.1ml を、対側からは対照として同量の生食水を 30 G シリンジにより注入し圧迫止血した。LA は遊離脂肪酸の一種で、血管内注入により血管内皮細胞の障害と血栓形成を引き起こすことが知られている。15 匹のラットに上記の処置を施し、4 匹については臨床的観察及び坐骨神経誘発電位の測定を 1 ケ月間行った後、下肢神経の組織学的検討を行った。残りのラットは 1、7 日後の急性期と 7 ケ月後の慢性期の組織学的検討を行った。神経組織は 2.5 % グルターアルデヒド灌流固定、エポン包埋後、厚さ 1 ミクロンの切片で観察した。また画像解析装置に

より有髄神経線維の密度と直径中央値及び g ratio (軸索径/神経線維径) を計測した。さらに神経栄養血管の病理学的検討を行い内皮細胞核数 (増生の指標) 及び血管閉塞率を求め、神経線維病理との相関を検討した。LA 投与側と対照側間の比較検定は独立 2 群間の Wilcoxon 法を用いた。

#### 〔結 果〕

対照側は全経過を通じて臨床的、電気生理学的、組織学的に異常を認めなかった。LA 投与側下肢には注入直後より痛覚鈍麻、運動麻痺が認められ、1 ヶ月後には下肢の筋萎縮が認められた。坐骨神経伝導速度と誘発電位の低下が直後より認められ、その後やや回復したが一ヶ月間持続した。1、7 日後の神経組織では軸索の変性腫大、髓球形成が坐骨神経遠位部で線維束中心性に、末梢の脛骨神経ではびまん性に分布し、赤血球による内腔閉塞像が一部で認められた。1 ヶ月後には神経線維の変性や線維密度の有意な変化は認められなかったが、一部の領域で髓鞘の菲薄化した小径線維の集簇が存在し神経再生によるものと思われた。この領域以外では髓鞘の菲薄化を伴わない神経線維の小径化が認められ (中央値の平均: LA 側  $4.8 \mu\text{m}$ 、対照側  $5.9 \mu\text{m}$  ( $P < 0.05$ ))、g ratio の平均: LA 側 0.50、対照側 0.55 (N.S.))、軸索萎縮が示唆された。一方神経上膜小血管は内皮細胞の増生と内腔閉塞を示し、その程度は神経線維の小径化の程度と相関した。7 ヶ月後にはさらに著しい小径化 (中央値の平均: LA 側  $4.0 \mu\text{m}$ 、対照側  $5.7 \mu\text{m}$  ( $P < 0.01$ )) 及び一部の神経周膜直下に有髄線維の巣状脱落が観察され、1 ヶ月後と同様の栄養血管病変が認められた。

#### 〔考 察〕

本実験で観察された LA 注入 1 日後の誘発電位と神経組織の所見は本神経障害の発症に急性虚血が関与していることを示唆しており、1 ヶ月後の神経組織の一部で認められた髓鞘の菲薄化した小径線維の集簇は、急性病変によるワラー変性後の神経再生像と思われる。しかし大部分の領域にみられる神経線維の小径化は、髓鞘の菲薄化を伴っておらず軸索萎縮を強く示唆している。また、この小径化の程度が同時に認められた栄養血管の内皮増生、閉塞率と相関したことや 7 ヶ月後には、より著しい小径化と一部では有髄線維の巣状脱落が認められたことから、急性神経病変とは別に、慢性血管病変に起因して持続的に進行する慢性神経病変の存在が示唆される。本実験で認められた神経栄養血管内皮増生、内腔閉塞及び有髄線維の小径化と脱落はヒト DN の組織所見と類似している。従来の糖尿病動物や血管障害性神経障害モデルでは栄養血管病変を伴う神経組織病変の報告は少なく、本モデルは血管障害の見地から DN の病態を究明する上で有用と思われる。

#### 〔結 論〕

LA の血管内注入により、栄養血管内皮増生と閉塞傾向を伴う慢性神経線維病変 (有髄神経線維の小径化及び巣状脱落) を作製しえた。これらはヒト DN の組織所見に類似しており、本実験

でえられた神経組織病変はDNの病態を血管障害の観点から究明する上で意義深いと思われる。

### 学位論文審査の結果の要旨

ヒト糖尿病性神経障害では、神経線維脱落や萎縮等の神経線維病変と共に、末梢神経の微小血管に血管内皮増生や内腔閉塞等の病変が認められるが、従来の糖尿病動物モデルではこれらの組織所見に乏しい。そこで本研究は、末梢神経の微小血管病変の神経線維に及ぼす影響を検討して、糖尿病性神経障害における血管因子の意義を明らかにすることを目的としたものである。

11 周齢の Sprague-Dawley ラットの大腿動脈に、生理食塩水 0.1ml に溶かしたラウリン酸ナトリウム塩 0.3 mg を注入すると、注入側の下肢の神経の微小血管に内腔閉塞が認められた。それに伴って以下のような下肢の神経の病理学的変化が認められた。

注入 1 日後、坐骨神経の線維束中心部に神経変性が認められた。1 ヶ月後には同部位に菲薄な髄鞘をもつ小径線維の集簇が認められ、著者はこれを神経再生によるものと考えている。一方、これ以外の領域においても神経線維の小径化が認められ、小径化の程度は神経微小血管の内皮増生および内腔閉塞率と相関した。著者はこれを慢性血管障害による軸索萎縮と考えている。7 ヶ月後にはさらに著しい神経線維の小径化と一部の神経周膜下に有髄線維の巣状脱落が観察され、また 1 ヶ月後と同様の増殖性閉塞性血管病変が認められた。

本研究で認められた末梢神経の病理学的変化は、初期には急性虚血による神経変性、1 および 7 ヶ月後には慢性血管障害による神経萎縮と線維脱落であった。糖尿病動物や従来の血管障害性ニューロパシーモデル動物による研究報告の中で、微小血管病変を伴う神経組織病変の認められた報告は少なく、本モデルは血管障害の見地から糖尿病性神経障害の病態を究明する上で有用と思われる。

以上より、本論文は大学院の研究として優れた独創的なものであり、博士（医学）の学位論文に価するものと認める。